



Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος
Hellenic Association for the Study of Liver

Πανδημία του COVID-19
Οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος
για ασθενείς με ηπατικά νοσήματα

Συγγραφική ομάδα

Σπήλιος Μανωλακόπουλος

Ιωάννης Ελευσινιώτης

Νικόλαος Γατσέλης

Μαρία-Μέλανι Ντόιτς

Γεώργιος Γερμανίδης

Μαρία Μελά

Αθήνα, Απρίλιος 2020

Πανδημία του COVID-19

Οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος για ασθενείς με ηπατικά νοσήματα

ΟΛΟΙ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΤΗΡΟΥΝ ΤΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΝΑ «ΜΕΝΟΥΝ ΣΠΙΤΙ»

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ
(συμπεριλαμβάνεται και η αντιρροπούμενη κίρρωση)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΑΝΤΙΡΡΟΠΟΥΜΕΝΗ ΚΙΡΡΩΣΗ
(συμπεριλαμβάνεται και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ (ΗΚΚ)

- Αποφυγή επισκέψεων σε νοσοκομειακές δομές
- Εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας και υπερηχογραφήματος για επιτήρηση ΗΚΚ να γίνονται σε εξωνοσοκομειακά εργαστήρια
- Όσον το δυνατόν διαδικτυακές/τηλεφωνικές «επισκέψεις»

- Παρακολούθηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες
- Διαδικτυακές/τηλεφωνικές «επισκέψεις» και αποφυγή εισαγωγής σε νοσοκομείο, αν δεν είναι απαραίτητο
- Περιορισμός των ενδονοσοκομειακών εξετάσεων στις εντελώς απαραίτητες
- Έμφαση για εμβολιασμό έναντι της γρίπης / πνευμονιόκοκκου
- Στενή παρακολούθηση τήρησης οδηγιών προφύλαξης αυτόματης βακτηριακής περιτονιτίδας και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας
- Έλεγχος για SARS-CoV-2 σε ασθενείς με οξεία ρήξη της αντιρρόπησης ή οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια και ενδείξεις λοίμωξης
- Έγκαιρη εισαγωγή επί επιπλοκών

- Εξατομίκευση για έναρξη ή συνέχιση τοπικής θεραπείας σε ειδικευμένα κέντρα. Θα συνεκτιμάται το φορτίο της COVID-19 λοίμωξης σε κάθε χρονική στιγμή στη χώρα και τη επιθετικότητα της νεοπλασίας.
- Συνέχιση της συστηματικής θεραπείας.
- Αξιολόγηση για ένταξη σε λίστα μεταμόσχευσης
- Έγκαιρη εισαγωγή σε νοσοκομείο σε περίπτωση κλινικά σημαντικής COVID-19

Ειδικότερα για τους ασθενείς με: Ιογενή ηπατίτιδα

- Ο κίνδυνος για σοβαρή COVID-19 δεν είναι αυξημένος
 - Φαρμακευτικές συνταγές να αποστέλλονται ηλεκτρονικά
- NAFLD ή NASH
- Ο κίνδυνος για σοβαρή COVID-19 είναι αυξημένος αν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση και παχυσαρκία

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

- Δε συστήνεται μείωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (σε ειδικές περιπτώσεις επικοινωνία με θεράποντα)
- Έμφαση για εμβολιασμό έναντι της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου

Αντιρροπούμενη κίρρωση

- Η επιτήρηση με υπερηχογράφημα μπορεί να συνεχιστεί αλλά να επιλέγονται κυρίως οι εξωνοσοκομειακές δομές
- Εφαρμογή μη επεμβατικών μεθόδων αξιολόγησης (Baveno VI) για παρουσία κίρρωσης.

Ειδικότερα: Για τους ασθενείς που εντάσσονται στη λίστα μεταμόσχευσης

- Έλεγχος για SARS-CoV-2 προ μεταμόσχευσης στους δότες και λήπτες (αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη λοίμωξη)
- Συγκατάθεση για διαγνωστικές και θεραπευτικές επεμβάσεις μετά από ενημέρωση κινδύνου για μετάδοση COVID-19 ενδονοσοκομειακά

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

- Διαχείριση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες
- Διαδικτυακές/τηλεφωνικές «επισκέψεις» και αποφυγή εισαγωγής σε νοσοκομείο αν δεν είναι απαραίτητο
- Έμφαση για εμβολιασμό έναντι της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου
- Εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας (και των επιπέδων φαρμάκων) σε εξωνοσοκομειακά εργαστήρια
- Δε συστήνεται μείωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (σε ειδικές περιπτώσεις επικοινωνία με εξειδικευμένο κέντρο)

Περίληψη

Η πανδημία της λοίμωξης από τον κορωνοϊό (COVID-19) αποτελεί μεγάλη πρόκληση για όλα τα συστήματα υγείας των κοινοτήτων που έχουν επηρεαστεί. Μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς και ασθενείς με συννοσηρότητες έχουν αναγνωρισθεί ως άτομα με κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής μορφής της νόσου. Μέχρι στιγμής, παραμένει ασαφές αν οι ηπατικές νόσοι αποτελούν παράγοντα κινδύνου, λόγω έλλειψης των απαραίτητων μελετών ή δεδομένων από τις μέχρι σήμερα υπάρχουσες μελέτες. Ωστόσο, οι ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος θα πρέπει να θεωρηθούν ευπαθείς ομάδες ασθενών με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης και/ή σοβαρής πορείας του COVID-19. Επιπρόσθετα, η τρέχουσα πανδημία απαιτεί ασυνήθιστη κατανομή των πόρων υγειονομικής περίθαλψης γεγονός που μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη φροντίδα των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο που εξακολουθούν να χρειάζονται ιατρική φροντίδα. Η πρόκληση επομένως που έχουν να διαχειριστούν οι ηπατολόγοι είναι η προαγωγή της επαφής με τους εξωτερικούς ασθενείς χωρίς να επισκέπτονται το νοσοκομείο μέσω τηλεφωνικής ή τηλεϊατρικής επικοινωνίας, η αποφυγή της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης του ιού σε τυχόν νοσηλευόμενους ασθενείς και παράλληλα η διατήρηση της απαραίτητης φροντίδας για τους ασθενείς που χρειάζονται άμεση ιατρική περίθαλψη.

Εισαγωγή

Η νόσος COVID-19 προκαλείται από τον πρόσφατα αναγνωρισμένο ιό που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV-2). Τα συνήθη συμπτώματα που προκαλεί ο ιός είναι κυρίως: πυρετός, καταβολή και ξηρός βήχας. Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν δύσπνοια, πόνο, ρινική συμφόρηση, κυνάγχη, ανοσμία και αγευσία. Η ναυτία, ο εμετός και η διάρροια είναι λιγότερο συχνά. Παρόλο που τα συμπτώματα παραμένουν ήπια κατά τη πορεία της νόσου στην πλειοψηφία των ασθενών, ένα ποσοστό διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μίας σοβαρής νόσου, ειδικά οι ηλικιωμένοι ή αν υπάρχουν συννοσηρότητες όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η στεφανιαία νόσος.

Ο COVID-19 και το ήπαρ

Παρόλο που η προϋπάρχουσα ηπατική νόσος δεν αναφέρεται από τις δημοσιευμένες μελέτες κοορτής ως ειδικός παράγοντας κινδύνου, αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων και μειωμένα επίπεδα άλβουμίνης κατά την εισαγωγή του ασθενούς έχουν συσχετιστεί με υψηλότερη θνησιμότητα. Ακόμη δεν είναι σαφές αν οι μεταβολές αυτών των παραγόντων αποτελούν σημείο προϋπάρχουσας ηπατικής νόσου σε ασθενείς με σοβαρή μορφή λοίμωξης ή αν υποδεικνύουν βλάβη του ήπατος που έχει προκληθεί από τον ίδιο τον ιό ή ακόμα αν είναι ενδεικτικές σοβαρής φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού. Πιθανά, ασθενείς με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης λόγω ανοσολογικής δυσλειτουργίας σχετιζόμενης με κίρρωση. Το ίδιο μπορεί να ισχύει σε ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση ήπατος και πιθανόν σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Ωστόσο, προς το παρόν, περιορισμένα δεδομένα συνδέουν τις υποκείμενες ηπατικές νόσους με την πορεία της λοίμωξης από SARS-CoV-2 και υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα. Για παράδειγμα, η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα Β, που είναι συχνή στην Κίνα από ότι στην Ευρώπη, δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση της νόσου COVID-19. Από την άλλη πλευρά, συστηματικές ιογενείς λοιμώξεις συχνά συσχετίζονται με παροδικές αυξήσεις των τρανσαμινασών οι οποίες μπορεί να αποτελούν αντανάκλαση μιας γενικής ανοσολογικής ενεργοποίησης ή λοίμωξης που προκύπτει από κυκλοφορούσες κυτταροκίνες χωρίς τη διακύβευση της ηπατικής λειτουργίας. Αυτό μπορεί να συμβαίνει σε ασθενείς με κορωνοϊό στους οποίους όμως δεν έχει διαγνωσθεί ηπατική ανεπάρκεια, ακόμα και στους πιο σοβαρά πάσχοντες στα τελικά στάδια της νόσου. Ωστόσο σημεία ηπατικής δυσλειτουργίας μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση λόγω του COVID-19. Επίσης δεν έχει διευκρινιστεί εάν η λοίμωξη COVID-19 αυξάνει τον κίνδυνο ρήξης της αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς, όπως ισχύει για τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης. Ο SARS-CoV-2 μπορεί ενδεχομένως να προσβάλλει άμεσα το ήπαρ γιατί έχει αποδειχθεί ότι ο υποδοχέας του ιού εκφράζεται σε χολαγγειοκύτταρα, γεγονός που εξηγεί την απέκκριση του ιού στα κόπρανα. Δεν είναι σίγουρο πως οι παρατηρήσεις από κινέζικες μελέτες κοορτής αφορούν και τον ευρωπαϊκό πληθυσμό, όμως φαίνεται απίθανο η λοίμωξη από SARS-CoV-2 να ευθύνεται για ηπατική βλάβη που να φτάνει στο σημείο να συμβάλλει ουσιαστικά στην συνολική επιβάρυνση της νόσου.

Πέρα από τις άμεσες επιπτώσεις της ηπατικής νόσου στην πορεία της λοίμωξης από COVID-19 ή το αντίστροφο, υπάρχουν και επιπλέον πτυχές που απαιτούν προσοχή. Η τρέχουσα πανδημία και η ποσότητα των διαθέσιμων πληροφοριών – συμπεριλαμβανομένης της παραπληροφόρησης και των φημών - οδηγούν σε αβεβαιότητες και ανησυχίες των ασθενών και του ιατρικού προσωπικού. Ενώ η απειλή του COVID-19 δεν πρέπει να υποτιμάται, παραμένει σημαντικό να συνεχίζεται η φροντίδα των ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια και να βρεθούν εναλλακτικοί τρόποι να δοθεί προτεραιότητα στη φροντίδα αυτών των ασθενών σε περιόδους περιορισμένων πόρων υγειονομικής περίθαλψης.

Οδηγίες

Εξωτερικοί ασθενείς

Η διαχείριση και παρακολούθηση των ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο και εκείνοι που λαμβάνουν συστηματικά ανοσοκατασταλτική θεραπεία συχνά λαμβάνει χώρο σε μεγάλες νοσοκομειακές μονάδες και κέντρα. Ωστόσο, πολλά από αυτά τα μέρη συνιστούν κέντρα αναφοράς για ασθενείς με κορωνοϊό, έτσι οι εξωνοσοκομειακοί ασθενείς που επισκέπτονται το νοσοκομείο να διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης νοσοκομειακών λοιμώξεων. Επιπλέον στις ημέρες της πανδημίας, το ιατρικό προσωπικό του νοσοκομείου αντιμετωπίζει προκλήσεις και σημαντικές δυσκολίες όπως τα εξαντλητικά ωράρια εργασίας αλλά και πιθανές μειώσεις προσωπικού λόγω της καραντίνας μετά από έκθεση σε COVID-19. Ως εκ τούτου, πολλοί παράγοντες πρέπει να συνυπολογιστούν από τους ηπατολόγους που παρέχουν φροντίδα σε αυτούς τους ευάλωτους ασθενείς. Σαφής καθίσταται η ανάγκη καθορισμού κριτηρίων προτεραιότητας για τις επαφές με τους εξωτερικούς ασθενείς. Οι γενόμενες συστάσεις δεν μπορούν να καλύψουν όλες τις ομάδες ασθενών και δεν υποστηρίζονται από σύνολα

δεδομένων. Επιπλέον, η ακριβής διαχείριση αυτών των ασθενών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την τοπική διάδοση του COVID-19. Η διαχείριση ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο που θα μολυνθούν από COVID-19 ίσως θα πρέπει να νοσηλεύονται ανάλογα με την παρουσία παραγόντων κινδύνου που συζητείται με περισσότερες λεπτομέρειες σε ξεχωριστό τμήμα.

Μείωση της άμεσης έκθεσης

Η κοινωνική απομόνωση έχει προταθεί και εφαρμοστεί παγκοσμίως για την πρόληψη της μετάδοσης του SARS-CoV-2. Το μέτρο αυτό στοχεύει στην πρόληψη της γρήγορης εξάπλωσης του ιού στο γενικό πληθυσμό με βασικό σκοπό την ελαχιστοποίηση του αριθμού των ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19, επιτρέποντας στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να φροντίζουν αυτούς τους ασθενείς. Συγχρόνως, ευπαθείς ομάδες ασθενών πρέπει να προστατεύονται από άτομα με πιθανή έκθεση ή λοίμωξη από SARS-CoV-2. Έτσι, ο ηπατολόγος οφείλει να σταθμίζει τα οφέλη της ιατρικής φροντίδας και των επισκέψεων των ασθενών σε σχέση με τον κίνδυνο λοίμωξης. Αυτές οι συνθήκες απαιτούν προσαρμογή των τυποποιημένων διαδικασιών διαχείρισης των εξωτερικών ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της αναδιαμόρφωσης των χώρων αναμονής για να υπάρχει η απαραίτητη απόσταση μεταξύ των ασθενών, της μείωσης του χρόνου αναμονής και της ενθάρρυνσης των ασθενών να περιμένουν σε εξωτερικούς χώρους όποτε είναι εφικτό και τέλος της τηλεφωνικής επικοινωνίας. Επιπλέον, έκθεση σε ιατρικό προσωπικό πρέπει να αποφεύγεται όσο είναι δυνατό.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η άμεση επαφή είναι η βάση για τη σχέση ιατρού-ασθενούς. Η άμεση επαφή επιτρέπει στον ιατρό την συνολική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς και μειώνει τις πιθανότητες για τυχόν εσφαλμένες εκτιμήσεις. Ωστόσο, εξαιτίας της πληθώρας των διαπροσωπικών επαφών οι ιατροί διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης και κατά συνέπεια μετάδοσης του ιού. Η πρόοδος της τεχνολογίας προσφέρει πρακτικές λύσεις οι οποίες είναι διαθέσιμες σχεδόν σε όλους τους ασθενείς για την επίτευξη της αλληλεπίδρασης γιατρού και ασθενούς από απόσταση και τα οφέλη τους έχουν ήδη συζητηθεί στο πλαίσιο του πανδημίας του κορωνοϊού. Οι υγειονομικές αρχές οφείλουν να εξοπλίσουν τα νοσοκομεία με τέτοια συστήματα τηλεϊατρικής, όχι μόνο για τους ασθενείς με COVID-19 που βρίσκονται σε καραντίνα στην κατοικία τους αλλά και για τη φροντίδα ασθενών όπως είναι οι ηπατοπαθείς που πρέπει να προστατεύονται από πιθανή μόλυνση από COVID-19. Μέσω των συστημάτων τηλεϊατρικής θα είναι εφικτή η παρακολούθησή τους αυτή την περίοδο όσον αφορά το νόσημά τους αλλά και θα παρέχονται πληροφορίες-συμβουλές σχετικά με τα μέτρα πρόληψης και τη στρατηγική διαχείρισης πιθανών λοιμώξεων. Η τρέχουσα πανδημία υπογραμμίζει τη σημασία της εφαρμογής αυτών των λύσεων, ώστε οι υγειονομικοί υπάλληλοι να είναι προετοιμασμένοι και να μπορούν να ανταπεξέλθουν σε τέτοιες καταστάσεις.

Ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο

Γενικές συμβουλές:

- Αναβολή – μείωση επισκέψεων σε ειδικά κέντρα
- Χρήση τηλεφωνικής επικοινωνίας όποτε είναι δυνατό

- Διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας σε δομές πρωτοβάθμιας περίθαλψης
- Η συχνότητα των εξετάσεων απαιτεί προσεκτική συνεκτίμηση κινδύνου-οφέλους.

Ειδικές συμβουλές:

- Η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης από COVID-19. Συνιστάται χρήση τηλεϊατρικής/διεξαγωγή εργαστηριακών εξετάσεων σε τοπικά εργαστήρια για την παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αντικά φάρμακα και η αποστολή συνταγών μέσω άυλης συνταγογράφησης.
- Ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος ή με στεατοηπατίτιδα μπορεί να νοσούν και από μεταβολικές διαταραχές όπως διαβήτη, υπέρταση και παχυσαρκία που τους καθιστούν ευάλωτους σε σοβαρή λοίμωξη από τον COVID-19.
- Στους ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του ήπατος **δεν** συνιστάται η μείωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η μείωση συνιστάται μόνο υπό ειδικές συνθήκες (π.χ. φαρμακοεπαγόμενη λεμφοπενία, βακτηριακή/μυκητιασική λοίμωξη, σε περίπτωση σοβαρού περιστατικού COVID-19) μετά από συμβουλή του θεράποντος ιατρού.
- Μεγάλη σημασία έχει ο εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο και γρίπη (*Streptococcus pneumoniae*/ *Influenza*).
- Σε ασθενείς χωρίς κίρρωση, η ανάγκη διενέργειας υπερηχογραφήματος για επιτήρηση ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου μπορεί να καθοριστεί από το PAGE-B score. Η διενέργεια υπερηχογραφήματος για έγκαιρη διάγνωση του ΗΚΚ πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το φορτίο του συστήματος υγείας και τη διαθεσιμότητα μη νοσοκομειακών δομών.
- Για τη σταδιοποίηση των κισρών συστήνεται η μη επεμβατική μέθοδος (αριθμός θρομβοκυττάρων ή Baveno VI) .

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη νόσο του ήπατος

Γενικές συμβουλές :

- Η ιατρική περίθαλψη **δεν** πρέπει να διακοπεί, αλλά να επιδιώκεται η μικρότερη δυνατή έκθεση σε ιατρικό-νοσοκομειακό περιβάλλον. Η χρήση τηλεϊατρικής / μέσω τηλεφώνου επίσκεψης αποτελεί εναλλακτικό τρόπο επικοινωνίας και διαχείρισης πιθανόν προβλημάτων.
- Η εγγραφή στις λίστες αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος πρέπει να εκτιμάται ανά περίπτωση με βάση τα δεδομένα ηπατικής λειτουργίας αλλά και της μείωσης κλινών σε μονάδες εντατικής ή της προσφοράς μοσχευμάτων. Είναι δεδομένο ότι ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων θα μειωθεί σε πολλά κέντρα / χώρες.
- Συνιστάται η μείωση της ενδονοσοκομειακής αξιολόγησης των υποψήφιων ληπτών μοσχευμάτων ήπατος εκτός από τα απολύτως απαραίτητα περιστατικά με σκοπό τη μείωση της παραμονής στο νοσοκομείο και τη μείωση του αριθμού επαφών με άλλες ειδικότητες (π.χ. οφθαλμιάτρους, δερματολόγους, οδοντιάτρους και νευρολόγους μπορούν να επισκεφτούν σε τοπικά ιατρεία).
- Μεγάλη σημασία έχει ο εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο και γρίπη (*Streptococcus pneumoniae*/ *Influenza*).

- Πιστή εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών για την προφύλαξη από αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα και από ηπατική εγκεφαλοπάθεια προς αποφυγήν υποτροπών και εισαγωγών στο νοσοκομείο.
- Έλεγχος για SARS-CoV-2 συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με οξεία ρήξη αντιρρόπησης ή με εικόνα οξείας παρόξυνσης σε έδαφος χρόνιας ηπατοπάθειας, ιδίως όταν υπάρχει εικόνα λοίμωξης.
- Σε περίπτωση επιπλοκών να μην καθυστερήσει την προσέλευση/εισαγωγή των ασθενών στο Νοσοκομείο.
- Ασθενής με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και νόσο COVID-19 χρήζει ειδικής αντιμετώπισης. Συνιστάται εξατομικευμένη διαχείριση των διαταραχών αιμόστασης και τροποποίηση των πρωτοκόλλων χορήγησης αγωγής με βάση την ηπατική λειτουργία.

Ειδικές οδηγίες για ασθενείς σε λίστες μεταμόσχευσης

- Έλεγχος ρουτίνας για COVID-19 πρέπει να πραγματοποιείται πριν από τη μεταμόσχευση ήπατος σε δότες αλλά και στους δέκτες, έχοντας πάντα υπόψη ότι το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει πλήρως τη λοίμωξη από τον ιό.
- Διεξαγωγή των διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών σχετικών με τη μεταμόσχευση λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο ενδοноσοκομειακής μόλυνσης από τον ιό.

Ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

- Η παροχή ιατρικής παρακολούθησης και φροντίδας **πρέπει να συνεχισθεί αδιάκοπα**. Επίσης, είναι ευνόητο ότι πρέπει να συνεχιστούν όλες οι συστηματικές θεραπείες. Οι τοπικές / χειρουργικές θεραπείες (π.χ. χημειοβολισμοί, ηλεκτροκαυτηριασμοί και ηπατεκτομές) πρέπει να εξατομικεύονται. Τέλος η εκτίμηση των κριτηρίων για μεταμόσχευση με όσο τη δυνατό λιγότερη έκθεση στο ιατρικό προσωπικό και τη χρήση τηλεϊατρικής/επισκέψεων μέσω του τηλεφώνου όπου είναι δυνατό/απαραίτητο προς αποφυγή την εισαγωγής.
- Σε περίπτωση λοίμωξης COVID-19 συνιστάται στενή παρακολούθηση και όποτε υπάρχει ένδειξη έγκαιρη εισαγωγή.

Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος

- Οι ασθενείς ανήκουν στις ευπαθείς ομάδες και χρειάζεται συνεχής παρακολούθηση με όσον το δυνατόν λιγότερη έκθεση σε νοσοκομειακές δομές ή σε άμεση επαφή με ιατρούς. Συνιστάται η χρήση τηλεϊατρικής/επισκέψεων μέσω του τηλεφώνου όπου είναι δυνατό/απαραίτητο προς αποφυγήν επισκέψεων.
- Πρέπει να τονισθεί η σημασία του εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο και γρίπη (*Streptococcus pneumoniae* και *influenza*).
- Σε ασθενείς σε σταθερή κατάσταση όσον το δυνατόν οι εργαστηριακοί έλεγχοι να γίνουν με προσοχή σε δομές-εργαστήρια πρωτοβάθμιας φροντίδας (συμπεριλαμβανομένων και των επιπέδων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων).
- Δεν συνιστάται η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η μείωση συνιστάται μόνο υπό ειδικές συνθήκες (π.χ. φαρμακοεπαγόμενη

λεμφοπενία, βακτηριακή/μυκητιασική λοίμωξη σε περίπτωση σοβαρού περιστατικού COVID-19) και πάντα μετά από επικοινωνία και τη συμβουλή του θεράποντος ιατρού.

Διαγνωστικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με το ήπαρ

Ενδοσκόπηση

Ασθενείς χωρίς λοίμωξη με COVID-19: Η ανάδειξη κισσών με γαστροσκόπηση και η ενδοσκοπική θεραπεία πρέπει να επιτελείται κυρίως σε ασθενείς με κίνδυνο αυξημένο αιμορραγίας (ιστορικό αιμορραγίας των κισσών ή με σημάδια πυλαίας υπέρτασης ασκίτης, αριθμός θρομβοκυττάρων <100.000 / μl). Οι θεράποντες πρέπει να εξετάζουν επίσης και το μη επεμβατικό τρόπο ανάδειξης (αριθμός θρομβοκυττάρων ή Baveno VI).

Ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειογραφία (ERC) για αφαίρεση λίθων, διαστολή ή αντικατάσταση ενδοπρόθεσης (stent) σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος ή σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου-οφέλους, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου ενδονοσοκομειακής μόλυνσης από SARS-CoV-2 που εξαρτάται από το τοπικό φορτίο του ιού.

Ασθενείς με αποδεδειγμένη λοίμωξη με COVID-19: Όλες οι ενδοσκοπικές πράξεις έχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού. Στις EGD και ERC μπορεί να προκύψει εξάπλωση σταγονιδίων που φέρουν τον ιό. Επίσης, η αποβολή του ιού στα κόπρανα αυξάνει τον κίνδυνο της μετάδοσης του ιού με την κολονοσκόπηση. Έτσι, οι ενδείξεις για ενδοσκόπηση σε ασθενείς με COVID-19 πρέπει να περιορίζονται μόνο σε επείγουσες καταστάσεις όπως η γαστρεντερική αιμορραγία, η βακτηριακή χολαγγειίτιδα και άλλες απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις.

Υπερηχογράφημα (για έλεγχο-παρακολούθηση κίρρωτικών για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα -ΗΚΚ)

Ασθενείς χωρίς λοίμωξη με COVID-19: Συστήνεται ο έλεγχος να γίνεται σε εξωνοσοκομειακές δομές. Ασθενείς με υψηλή υποψία για ΗΚΚ όπως εκείνοι με αλλαγή στην κλινική εικόνα, βιοχημικό έλεγχο ή με αυξημένα επίπεδα της άλφα φετοπρωτεΐνης πρέπει να έχουν προτεραιότητα -

Ασθενείς με αποδεδειγμένη λοίμωξη με COVID-19: Αναβολή της εξέτασης έως την ανάρρωσή τους.

Βιοψία ήπατος

Ασθενείς χωρίς λοίμωξη με COVID-19: Οι οδηγίες εξαρτώνται κυρίως από τις ενδείξεις του κάθε ασθενούς για ιστολογική εκτίμηση.

Η βιοψία πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με :

- NAFLD ή χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (βαθμολόγηση/σταδιοποίηση)
- Ήπια-μέτρια παθολογικές τιμές τρανσαμινασών άγνωστης αιτιολογίας

Βιοψία **πρέπει να πραγματοποιείται** σε ασθενείς με:

- Πολύ αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, ιδίως σε περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας άγνωστης αιτιολογίας (π.χ. προς αποκλεισμό/επιβεβαίωση αυτοανόσου ηπατίτιδας)
- Εστιακές βλάβες του ήπατος με υποψία για κακοήθεια

Ασθενείς με αποδεδειγμένη λοίμωξη με COVID-19: Η βιοψία πρέπει να αποφεύγεται:

- η θεραπεία / φροντίδα για το COVID-19 υπερτερεί της διάγνωσης της συνυπάρχουσας ηπατικής νόσου
- η συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με το COVID-19 θα αποκρύψει την αιτιολογία/συγκεκριμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά

Συνεργασία με τοπικούς φορείς παροχής υπηρεσιών υγείας και γιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης

Η ανάγκη για μείωση των μετακινήσεων και των επισκέψεων σε εξειδικευμένα κέντρα είναι μια πρόκληση για τους ηπατοπαθείς και το προσωπικό πρωτοβάθμιων μονάδων υγείας. Με σκοπό τη διευκόλυνση της αποκέντρωσης όσων αφορά τη φροντίδα αυτών των ασθενών, χρειάζεται στενή συνεργασία των εξειδικευμένων ηπατολόγων και των τοπικών φορέων. Αυτό μπορεί να αφορά πολλούς τομείς όπως ενημέρωση για τη συνταγογράφηση, για τα επίπεδα-στόχους των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή τη διαχείριση ασθενών με παθολογικές τιμές ηπατικής βιοχημείας. Προτείνεται στα εξειδικευμένα κέντρα να παρέχουν πληροφορίες επικοινωνίας προς τους τοπικούς φορείς παροχής ιατρικών υπηρεσιών, ώστε να διευκολυνθεί η επικοινωνία προς όφελος των ασθενών με ηπατικές νόσους.

Ενδονοσοκομειακή θεραπεία

Πολλοί ασθενείς με ηπατολογικά προβλήματα χρήζουν ενδονοσοκομειακής φροντίδας εν μέσω της πανδημίας του COVID-19 όπως σε περιπτώσεις ρήξης αντιρρόπησης, ασκίτη υπο τάση, κίρσορραγίας, χολαγγειίτιδας ή επιπλοκών μετά τη μεταμόσχευση. Γενικά μέτρα για την αποφυγή της έκθεσης και μετάδοσης του ιού σε αυτούς τους ασθενείς είναι υψίστης σημασίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται σε πτέρυγες ή νοσοκομεία που δεν δέχονται ικανό αριθμό ασθενών με COVID-19. Ο ακριβής διαχωρισμός των ζωνών/νοσοκομείων μπορεί να μην είναι απόλυτα εφικτός παρόλο που πρόσφατα στοιχεία παρέχουν καθησυχαστικά δεδομένα σχετικά με την απουσία περιβαλλοντικής μόλυνσης από SARS-CoV-2 RNA των επιφανειών εκτός των δωματίων των ασθενών.

Ωστόσο, λόγω της μεταδοτικότητας του ιού, ασθενείς με υποκείμενη ηπατική νόσο πιθανόν θα μολυνθούν και στη συνέχεια θα απαιτείται ενδονοσοκομειακή φροντίδα για τον COVID-19. Συνιστούμε οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και COVID-19 να λαμβάνουν ενδονοσοκομειακή περίθαλψη εάν έχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή νόσο από COVID-19 όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η ύπαρξη κίρρωσης ή ΗΚΚ και η ανοσοκαταστολή, όταν μάλιστα κατοικούν εκτός μεγάλων κέντρων με διαθέσιμες νοσοκομειακές μονάδες.

Οδηγίες θεραπείας για τον COVID-19

Παρόλο που, επί του παρόντος φάρμακα, δεν έχουν εγκριθεί φάρμακα για τον SARS-CoV-2, πολλά επανεμφανιζόμενα φάρμακα έχουν δοκιμαστεί τις τελευταίες εβδομάδες και πολλά από αυτά είναι ακόμα υπό έρευνα. Το Remdesivir δρα ως ανάλογο της αδενοσίνης και επάγει τον τερματισμό πολλαπλασιασμού της RNA αλυσίδας και είχε αρχικά αναπτυχθεί για την καταπολέμηση του Ebola. Πρόσφατα αποδείχθη πως αναστέλλει *in vitro* στέλεχος του SARS-CoV-2 και πως μειώνει τη σοβαρότητα της νόσου από MERS-CoV σε μη ανθρώπινο πειραματικό μοντέλο *in vivo*. Επιπλέον έχουν γίνει αρκετές αναφορές που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα του σε ασθενείς με COVID-19. Διεξάγονται κλινικές δοκιμές για την περαιτέρω αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό. Αν και η ριτοναβίρη-λοπιναβίρη φάνηκε να έχει δράση κατά του ιού SARS-CoV-2 *in vitro*, πρόσφατα δημοσιευμένη κλινική δοκιμή δεν ανέδειξε διαφορά μεταξύ της ομάδος ασθενών που έλαβε και αυτής που δεν έλαβε θεραπεία και δεν έχει συμπεριληφθεί στον πρόσφατο θεραπευτικό αλγόριθμο που προτείνεται από τις ελληνικές αρχές. Άλλα φάρμακα που αξιολογούνται συμπεριλαμβάνουν τη φωσφορική χλωροκίνη και την υδροξυχλωροκίνη. Η χλωροκίνη φαίνεται να έχει αντική δράση έναντι του SARS-CoV-2 *in vitro* επηρεάζοντας την ενδοκυττάρωση που γίνεται από τον υποδοχέα ACE2 και χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία ασθενών με σοβαρή νόσο από COVID-19 ως μονοθεραπεία, αλλά και σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη.

Η χορήγηση οποιουδήποτε από αυτά τα φάρμακα σε πάσχοντες από COVID-19 ασθενείς θα συνεχίσει να απαιτεί εξατομικευμένη εκτίμηση του κάθε ασθενούς διότι η αποτελεσματικότητα και το σωστό χρονικό διάστημα παραμένουν μη αποσαφηνισμένα. Επίσης, το βέλτιστο χρονικό διάστημα παραμένει ασαφές. Ωστόσο, όσον αφορά τους ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των παραπάνω φαρμακευτικών ουσιών. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς που μπορεί να υπάρξουν αλληλεπιδράσεις φαρμάκων όπως σε εκείνους που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή στους οποίους τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης και των tacrolimus, sirolimus ή everolimus θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Επιπλέον, οι ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία διατρέχουν υψηλό κίνδυνο φαρμακευτικής τοξικότητας, δηλ. σε ασθενείς Child-Pugh B/C κίρρωση. Είναι επίσης σημαντικό να τονίσουμε ότι όλα τα φάρμακα που εξετάζονται τη δεδομένη στιγμή δεν έχουν λάβει επίσημη έγκριση για τον SARS-CoV-2. Ωστόσο, δεδομένου ότι η έγκαιρη έναρξη της αντικής θεραπείας είναι γνωστό ότι αμβλύνει την πορεία της γρίπης είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας μπορεί επίσης να είναι επωφελής για την πρόληψη σοβαρής πνευμονίας από COVID-19.

Έτσι, για ασθενείς με ηπατική νόσο προτείνεται να ακολουθηθούν οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι της Επιτροπής Αντιμετώπισης Εκτάκτων Συμβάντων Δημόσιας Υγείας από Λοιμογόνους Παράγοντες σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων και την Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας (<https://eody.gov.gr/neos-koronaioi-covid-19/#single-collapse-0>) λαμβάνοντας υπόψη και τις πιθανές αντενδείξεις των φαρμάκων όπως και αλληλεπιδράσεις με ήδη λαμβανόμενα από τον ασθενή φάρμακα.

Καθώς πολλοί από τους με λοίμωξη COVID-19 λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή (π.χ. tocilizumab, anakinra) πρέπει οπωσδήποτε να ελέγχονται για το ενδεχόμενο παρούσας ή παλαιάς HBV λοίμωξης, καθώς η χορήγησή τους ενέχει

κίνδυνο αναζωπύρωσης του ιού το οποίο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή των ασθενών λόγω οξείας ηπατικής ανεπάρκειας.

Γενικά συνιστάται επικοινωνία και συνεργασία των θεραπόντων ιατρών με τον θεράποντα ηπατολόγο.

Γενικές οδηγίες για ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και COVID-19

- Έγκαιρη ιατρική εκτίμηση και εισαγωγή όλων των ασθενών με κίρρωση ή ΗΚΚ λόγω της ύπαρξης επιπλέον παραγόντων κινδύνου. Εάν είναι δυνατόν συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές και λήψη (πειραματική) αντιικής θεραπείας κατά του COVID-19 σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες
- Αποφυγή υπερδοσολογίας με ακεταμινοφαίνη (2-3 g/ημέρα θεωρείται ασφαλής σε ασθενείς με κίρρωση χωρίς κατανάλωση αλκοόλ)
- Αποφυγή χορήγησης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σε ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση
- Δείτε επίσης το τμήμα "Διαγνωστικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με το ήπαρ" για συστάσεις σχετικά με ενδοσκόπηση, παρακολούθηση ΗΚΚ και βιοψία ήπατος.

Ειδικές οδηγίες για ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και COVID-19

- Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, θεραπεία για επιπλοκές σχετιζόμενες με την κίρρωση όπως πυλαία υπέρταση, ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αυθόρμητη βακτηριακή περιτονίτιδα κλπ. πρέπει να συνεχίζονται
- Σε ασθενείς με ΗΚΚ, η διενέργεια επεμβατικών ακτινολογικών παρεμβάσεων πρέπει να εξατομικεύεται. Η απόφαση για το εάν θα πρέπει να συνεχίσει να λαμβάνει ο ασθενής αναστολείς κινάσης (μειωμένης δόσης) σε μη σοβαρή πορεία της COVID-19 λοίμωξης πρέπει να μελετάται για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά

Σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης καλσινευρίνης και/ή mTOR αναστολέων ανάλογα με την έναρξη της αντιικής θεραπείας.

Βιβλιογραφία

- T. Boettler, P.N. Newsome, M.U. Mondelli, M. Maticic, E. Cordero, M. Cornberg, T. Berg. *Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper*. JHEP Reports 2020.